

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

975

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel RATHERY

Né le 20 Juin 1913

Insulino-Résistance

et

Radiothérapie Hypophysaire

Président : PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, ÉDITEURS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1939

Insulino-Résistance

et

Radiothérapie Hypophysaire

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel RATHERY

Né le 20 Juin 1913

Insulino-Résistance

et

Radiothérapie Hypophysaire

Président : PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, ÉDITEURS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ FIESSINGER.
	{ CLERC.
	{ RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNEO.
	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	{ CHEVASSU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	{ LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de Neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	{ HAZARD.
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD (E.) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Just.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENEAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY...	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SÉNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	SEZARY	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE	Clinique médicale.	BROCC	Clinique chirurgicale.
CHABROL	Clinique médicale.	CADENAT	Clinique chirurgicale.
DONZELOT	Clinique médicale.	GATELLIER	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	MOURE	Clinique chirurgicale.
DIAN	Clinique médicale.	QUENU	Clinique chirurgicale.
PASTEUR VALLERY-RADOT.	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

M. LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

Médecin Colonel de Réserve, aux Armées

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES ARRIÈRE-GRANDS-PÈRES

LE PROFESSEUR APOLLINAIRE BOUCHARDAT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Président de l'Académie de Médecine

LE DOCTEUR JEAN-FRANÇOIS DEQUEVAUVILLERS

Ancien interne des hôpitaux de Paris

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

LE DOCTEUR ROGER RATHERY

Médecin des hôpitaux de Paris

LE PROFESSEUR GUSTAVE BOUCHARDAT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Président de l'Académie de Médecine

A MON FRÈRE

A MES SOEURS

A MON BEAU-FRÈRE

M. LE DOCTEUR FÉLIX-PIERRE MERKLEN

Médecin des hôpitaux de Paris

A MON BEAU-FRÈRE, M. ERNEST MASSIN

A MON COUSIN

M. LE PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker

A M. LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Bichat

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'honneur

*à qui je suis extrêmement reconnaissant,
dans des circonstances particulièrement
troublées, d'avoir bien voulu me faire
l'honneur de présider cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

M. LE PROFESSEUR CARNOT

M. LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

M. LE PROFESSEUR FIESSINGER

M. LE PROFESSEUR DEBRÉ

EXTERNAT

1936-1937 :

M. LE PROFESSEUR CUNÉO

1937-1938 :

M. LE PROFESSEUR HARVIER

1938-1939 :

M. LE PROFESSEUR AGR. CATHALA

1939- :

M. LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

M. LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

Professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR HENRI BÉNARD

Professeur de pathologie expérimentale à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MES AUTRES MAITRES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉNÈQUE

Chirurgien des hôpitaux

M. LE DOCTEUR DE BRUN DU BOIS NOIR

Médecin des hôpitaux

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ SICARD

Chirurgien des hôpitaux

M. LE DOCTEUR JULIEN MARIE

Médecin des hôpitaux

M. LE DOCTEUR LAMY

Médecin des hôpitaux

M. LE DOCTEUR MOLLARET

Médecin des hôpitaux

M. LE DOCTEUR MIALARET

Chirurgien des hôpitaux

A M. LE DOCTEUR FROMENT

Ancien chef de clinique

Assistant des hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS

MM. CAREZ, HUREZ, MAISON, ROUX, MIALARET,

SIGUIER, LAPLANE, MATHEY, CALVET, TURIAT

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

On connaît l'inconstance des résultats de l'insulinothérapie chez les diabétiques. MM. Desgrez, Rathery et Bierry, dans de multiples observations, ont insisté sur ce fait. M. Rathery, plus récemment, admet que « chaque malade réagit d'une façon qui lui est propre à la thérapeutique insuliniennne ».

Il est des cas où l'insuline n'exerce aucune action sur l'état diabétique. Rien ne peut l'expliquer : l'insuline a été instituée à dose suffisante; elle a été correctement répartie au cours de la journée. Aucune faute thérapeutique ne peut être incriminée. Aucune lésion locale ne peut être cause de cette insulino-résistance.

Il semble que, dans certains cas, il s'agisse de diabète très spécial. Les troubles du métabolisme des glucides seraient dus, non pas à une lésion pancréatique, mais à une atteinte des glandes vasculaires sanguines et plus particulièrement de l'*hypophyse*.

Dans un ensemble d'observations cliniques, nous avons été frappés par l'action remarquable de la *radiothérapie hypophysaire* chez des malades insulino-résistants.

De nombreux arguments, tant cliniques qu'expérimentaux, appuient cette notion de diabète d'origine hypophysaire.

M. le professeur Rathery a bien voulu me confier un ensemble d'observations extrêmement intéressantes mettant en évidence l'action des irradiations hypophysaires chez certains malades diabétiques.

Nous rappellerons quelques observations trouvées dans la littérature, notamment celles de MM. Carnot et Caroli, de M. Merle (de Clermont-Ferrand), de MM. Piéri et Saradon, de M. Delherm.

Enfin, nous avons pu observer, cette année, à la Pitié,

chez F. Rathery, avec M. Froment, un cas de diabète grave mais transitoire, survenant à la suite d'une intervention sur l'hypophyse. Nous en rappellerons les principaux éléments. Cette observation nous a paru très intéressante, car elle met en valeur *le rôle de l'hypophyse dans certains diabètes*.

Avant de commencer cette étude, je tiens à rendre hommage à mon père, et lui témoigner ma plus sincère et ma plus profonde reconnaissance. C'est grâce à lui que nous avons pu élaborer cette thèse, dans des moments particulièrement difficiles. Parti aux armées dès les premiers jours de la déclaration de guerre, il a bien voulu m'aider de loin dans ce travail. C'est lui qui a guidé mes débuts dans la carrière médicale; j'ai l'immense privilège d'avoir poursuivi mes études sous ses directives les plus attentives. Connaissant tout l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné, je sais toute la peine qu'il aura éprouvé à n'avoir pas pu m'apporter toute l'aide qu'il aurait voulu. Il se faisait une joie de me diriger, à la fin de mes études, dans l'élaboration de ma thèse. Je suis fier d'être uni à lui par les liens de parenté les plus proches.

Privé de ses conseils, nous avons eu la bonne fortune d'être dirigé dans ce travail trop hâtif par M. le professeur Henri Bénard et par M. le docteur Froment, assistant des hôpitaux de Paris. Nous leur adressons nos très vifs et très profonds remerciements.

Sans doute cette thèse n'est-elle qu'un bien modeste travail; sa réalisation s'est trouvée gênée par les circonstances graves que nous traversons. Elle a le mérite de s'appuyer sur des faits d'observation clinique indiscutables; nous espérons pouvoir la compléter ultérieurement par des recherches expérimentales plus approfondies, que nous comptons bien pouvoir effectuer lorsque nous serons de retour dans nos foyers.

Arrière-petit-fils, petit-fils, fils de médecins, j'espère savoir me montrer digne de l'héritage qu'ils m'ont légué.

HISTORIQUE

Pierre Marie, le premier, a rapporté une observation de *diabète acroméganique*.

En 1922, Antoine Bédère disait déjà : « Quant aux troubles des échanges nutritifs, obésité, polyurie, et *surtout glycosurie*, un fait indubitable, c'est que dans certains cas la roentgenthérapie les fait disparaître. »

L'efficacité de la radiothérapie dans certains diabètes insulino-résistants a été confirmée depuis par de nombreux auteurs.

Bsochi (1929) et Hutton (1933) ont publié les premiers cas de *diabète sucré* traités avec succès par roentgenthérapie hypophysaire.

En 1935, nous trouvons, clairement exprimée, dans la thèse de Michaelidès, l'idée que la radiothérapie hypophysaire améliore le diabète en augmentant la sensibilité de l'organisme à l'insuline.

Langeron et Desplats (*Bulletin Soc. Méd. Hôp.*, 2 juillet 1935), Payet et Danes (Leçons cliniques, « Malades hypophysaires », Masson, 1937), ont également étudié la question.

CHAPITRE PREMIER

L'INSULINO-RÉSISTANCE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

L'insulino-résistance est caractérisée par le fait qu'il est impossible, en utilisant l'insuline, de faire disparaître les troubles du métabolisme glucidique.

Il s'agit, en général, pour Fenz, de sujets obèses et gras. Souvent, ce sont des malades d'âge moyen ou des vieillards. Mais ceci est loin d'être la règle, semble-t-il.

DEGRÉS D'INSULINO-RÉSISTANCE

Il existe deux modes d'insulino-résistance :

L'insulino-résistance totale,

L'insulino-résistance partielle.

1° *L'insulino-résistance totale* est très rare. Il faut, avant d'affirmer l'existence de cette insulino-résistance, qu'en l'absence de toute injection d'insuline, l'état du malade reste identique à ce qu'il était avant le traitement.

Cette insulino-résistance est, en réalité, indiscutable, comme le prouve l'observation suivante, rapportée par M. Rathery et ses collaborateurs.

Une malade, diabétique, est traitée dès le premier mois par de l'insuline.

Du 29 mai au 1^{er} décembre, elle reçoit 30 unités d'insuline. Aucune amélioration de l'état diabétique n'est observée.

Du 7 décembre au 1^{er} janvier, on lui fait 2.150 unités en 93 injections sans résultats.

Du 1^{er} au 21 janvier, 10.548 unités lui sont administrées en 257 injections également sans résultats.

A aucun moment, la malade n'a été dans le coma. Mais la

marche évolutive est très rapide. Elle se fait en neuf mois à peine. Il semble que l'insuline demeure absolument sans effet.

L'on a pu mettre en parallèle, au cours de ce traitement :

a) L'aggravation progressive des signes évoluant vers la mort sans coma;

b) La quantité considérable d'insuline administrée;

c) Le nombre quotidien d'injections : 4 pendant la première période, puis 12 par la suite.

Mais, répétons-le, de tels cas sont assez rares.

2° L'*insulino-résistance partielle* est plus fréquente. Elle peut présenter des degrés variables.

a) L'insuline corrige en grande partie le trouble métabolique, mais sans le faire disparaître complètement;

b) L'insuline fait baisser immédiatement la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie; puis, tout se stabilise à un taux variable, malgré la continuation de l'insuline.

c) Parfois, ce taux demeure élevé;

d) Enfin, il est des cas où, en dépit de la thérapeutique insuliniennne, la glycémie, la glycosurie, l'acétonurie ne font que croître. On est obligé d'augmenter l'insuline; mais progressivement la maladie suit une marche continue vers l'aggravation.

FORMES CLINIQUES

En clinique, l'*insulino-résistance* peut réaliser deux types. Elle peut être passagère ou permanente, relevant de mécanismes différents.

1° L'*insulino-résistance passagère* est la plus fréquente. Il s'agit d'un état réfractaire, parfois purement transitoire. L'augmentation de l'insuline ne suffit pas à remédier à cet état.

On a fait intervenir différents facteurs étiologiques :

a) Une aggravation passagère des troubles pancréatiques;

b) Une excitation sécrétoire de certaines glandes vasculaires sanguines, dont les hormones sont antagonistes de l'insuline (surrénale, hypophyse, thyroïde);

c) Une atteinte hépatique;

d) Une altération cutanée et vasculaire (urticaire, érythème, eczéma);

e) Des troubles sympathiques et notamment une excitation du plexus coeliaque;

f) L'hypochlorémie, comme le prouverait l'ingestion de NaCl, qui fait cesser, dans certains cas, à vrai dire assez rares, l'insulino-résistance;

g) Des troubles nerveux portant sur les corps opto-striés, les hémisphères;

h) Nous insisterons davantage sur le rôle de l'infection dans la genèse de cette résistance à l'insuline. Il est fréquent. Supprimer l'infection conduit bien souvent à faire disparaître l'insulino-résistance. Il peut s'agir de suppuration locale, telle qu'un abcès, qu'il faut savoir traiter; parfois, la suppuration est plus étendue, réalisant de vastes délabrements gangréneux.

L'infection peut agir en lésant les îlots de Langerhans. Elle peut modifier l'état de ces glandes vasculaires sanguines ou de certaines glandes antagonistes;

i) Nous citerons, pour terminer, le rôle possible des perturbations de l'équilibre acido-basique; l'autolyse des tissus (gangrène, traumatisme, infection à anærobies) peut mettre enfin en circulation des produits neutralisant l'insuline.

2° L'*insulino-résistance permanente* est beaucoup plus rare. Son mécanisme est difficile à préciser, du fait même de la complexité de la pathogénie du diabète.

Tout à tour, on a pu invoquer, à la base de cette insulino-résistance :

Une absence de coenzymes nécessaires à l'activation de l'insuline;

Un déficit en NaCl, nickel, cobalt, zinc;

La présence de substances neutralisantes ou d'hormones antagonistes.

D'autre part, on sait que le diabète ne relève pas toujours exclusivement d'une carence de la sécrétion interne pancréatique, et que d'autres troubles endocriniens, thyroïdiens, surrénaux, hypophysaires, peuvent intervenir, sans compter la place importante qu'il convient de réserver au système nerveux.

Les travaux de Houssay et ses collaborateurs ont montré

que le diabète réalisé chez le crapaud par l'ablation du pancréas, disparaissait sous l'influence de l'hypophysectomie. Les recherches d'Anselmino nous ont fait connaître les nombreuses hormones hypophysaires qui interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Houssay et Biazotti ont écrit récemment : « L'importance de l'hypophyse dans les diabètes humains est à préciser, mais sa participation peut être considérée comme constante, car la fonction normale de l'hypophyse intensifie tous les diabètes ».

A certains points de vue, l'hypophyse peut être considérée comme l'antagoniste du pancréas interne. Ces données physiologiques ont trouvé une confirmation récente dans les observations cliniques que nous allons rapporter et qui seront pour nous l'occasion de quelques remarques pathogéniques.

CHAPITRE II

ACTION DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS CERTAINS CAS D'INSULINO-RÉSISTANCE

Nous allons rapporter différentes observations qui ont retenu notre attention. Dans les unes, il s'agit de diabète cliniquement isolé, sans symptômes hypophysaires; dans d'autres, le diabète est accompagné d'un syndrome de dysfonctionnement de l'hypophyse. Nous en rapprocherons d'autres observations qui tendent à prouver la nature hypophysaire de certains diabètes sans qu'il y ait eu insulino-résistance.

A. — *Diabète cliniquement isolé*

1° F. Rathery rapporte à la Société médicale des hôpitaux, le 11 juin 1937, une observation extrêmement intéressante.

Il s'agit d'un malade qui a pu être suivi pendant deux ans, durant lesquels quatre phases successives s'individualisent nettement :

Une phase d'insulino-résistance;

Une phase de radiothérapie hypophysaire;

Une phase de coma diabétique;

Une phase de sensibilité et d'hypersensibilité insuliniennne.

M. Ba..., âgé de 32 ans, est atteint d'un *diabète con-somptif grave*.

Il était en excellente santé jusqu'en 1933. En 1923, il avait présenté du paludisme, contracté en Tunisie; mais, depuis 1927, les crises ont complètement disparu. Il n'existe aucun cas de diabète dans sa famille. C'est en juin 1933 qu'il accuse une asthénie croissante, et surtout un amaigrissement progressif de plus de 15 kilos.

Devant l'accentuation de tous ces signes, un examen

d'urines est pratiqué par son médecin, le 10 août. Il y a une glycosurie importante, un Gerhardt fortement positif. C'est alors que ce malade est adressé à la consultation du service de M. Rathery, le 23 août 1935, et est immédiatement hospitalisé.

A l'examen, on est frappé par : l'amaigrissement, l'asthénie, la polydypsie, une polyphagie marquée avec sécheresse de la bouche. Les examens sanguins et urinaires sont pratiqués le jour de son hospitalisation. Le malade suivait un régime riche en glucides. Mais il est impossible d'en faire préciser la quantité exacte.

Examen de sang : glycémie, 2 gr. 50; azotémie, 0 gr. 33.

Examen d'urines : volume, 3.000; glycosurie, 58 grammes par litre, 201 grammes par 24 heures. Deniges et Gerhardt positifs.

Un examen complet et systématique est fait. On est frappé par deux symptômes de valeur : l'hépatomégalie, la pigmentation cutanée.

Cette hépatomégalie est importante : le foie est lisse et ferme ; il déborde légèrement le rebord costal ; il est douloureux.

Mais il n'existe ni ascite ni circulation collatérale abdominale, pas de subictère. L'hépatomégalie est isolée. Il n'y a ni splénomégalie ni troubles digestifs importants.

La pigmentation cutanée est légère, mais fort nette. Elle prédomine au visage, au cou, à la face dorsale des mains. Elle est caractérisée par une coloration gris noirâtre, uniforme, sans macules hyperpigmentées. Les téguments sont secs et squameux.

Il n'existe pas de pigmentation des muqueuses. Il n'y a pas de modifications des caractères sexuels secondaires, bien que les fonctions génitales soient très diminuées.

Le reste de l'examen est entièrement négatif.

L'exploration pulmonaire, tant clinique que radiologique, ne révèle aucune lésion.

L'appareil cardio-vasculaire est normal. La T. A. est à 14,5/10.

Le système nerveux est normal.

Le B. W. et le Hecht sont négatifs.

Numération globulaire : G. R., 4.432.000; G. B., 5.400.

Formule : poly neutro., 59 ; poly. éosino, 6 ; grands mono., 3 ; moyens mono. et lympho., 32.

Hémoglobine : 95 pour 100.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) : l'hémolyse commence à 42, est totale à 32.

On porte donc le diagnostic de *diabète consomptif* à type de *diabète bronzé*.

Une première phase, phase d'insulino-résistance, va durer du 27 août 1935 au 28 juin 1936. Le malade demeure, pendant ce laps de temps de dix mois, en observation constante.

Il est soumis à un régime alimentaire fixe, comportant 300 grammes de lait, 300 grammes de pommes de terre.

Il reçoit 300 unités d'insuline, réparties en 4 injections (8 heures, 90 unités; midi, 80 unités; 19 heures, 80 unités; minuit, 50 unités).

Or, malgré ce régime, malgré cette dose importante d'insuline, la glycosurie persiste à des taux élevés, comme le montrent les chiffres successifs de 112 grammes, 135, 95, 113, 174, 150. Les corps cétoniques sont excrétés en abondance. La glycémie oscille entre 2 gr. 44 et 3 gr. 37; on peut remarquer que la glycémie, à la fin de la cure, est plus élevée qu'au début. L'état général ne cesse de décliner. Le poids baisse de plusieurs kilos; l'asthénie est extrême.

Il apparaît bien là qu'il s'agisse d'une *insulino-résistance totale*.

C'est en raison de la gravité du tableau clinique, de la résistance vis-à-vis de la cure insuliniennne, qu'on décide de tenter une *irradiation hypophysaire*.

Cependant, et ceci doit attirer l'attention, l'on n'avait jamais mis en évidence aucun signe clinique d'hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse; la radiographie de la selle turcique ne montrait aucun élargissement pathologique.

Du 28 juin au 10 août 1936, le malade reçoit, dans le service de M. Delherm, en vingt séances, deux séries d'applications de roentgenthérapie pénétrante. On utilise un rayonnement très pénétrant, correspondant à 300 kilovolts, et filtré sur 1 millimètre de cuivre avec filtre secondaire de 2 millimètres d'aluminium. On irradie quatre champs centrés sur la région hypophysaire, antéro-frontal, postérieur, latéral droit, latéral gauche. La dose totale est de 4.200 R. par champ.

La dose d'insuline est maintenue identique à 300 unités; le régime demeure le même.

Ce traitement est très bien supporté. Dès la huitième séance, l'on note une amélioration de l'état général; le poids remonte de 2 kilos. A la vingtième séance, le malade pèse 66 kil. 500: il a gagné 4 kilos depuis le début des irradiations.

Parallèlement, l'on remarque une baisse de la glycémie (3 gr. 27, 2 gr. 74, 2 gr. 51); la glycosurie passe de 201 grammes à 62 grammes; les corps cétoniques, de 2 gr. 43 à 0 gr. 43; l'acide beta-oxybutyrique, de 10 grammes à 1 gr. 12.

Brusquement survient, le 15 août, une *aggravation* de l'état diabétique, et le malade tombe dans le *coma*.

Rien ne pouvait faire prévoir cette soudaine complication. Le régime était resté identique; l'insuline répartie toujours en quatre injections, était donnée toujours à la dose quotidienne de 300 unités. Le malade était au repos complet dans le service; aucun choc moral, aucune émotion extrinsèque ne pouvait être mise en cause: le malade ne présentait aucune infection apparente.

Le 15, au matin, il a une langue sèche, un pouls rapide, une respiration à type Kussmaül. La T. A. est à 42,5/9.

Les urines recueillies à ce moment sont fortement glycosuriques; la réaction de Gerhardts est fortement positive. La glycémie est à 5 grammes, la R. A. très abaissée à 20.

De 10 heures à minuit, l'on fait onze injections de 50 à 60 unités d'insuline, soit 620 unités.

Sérum glucosé sous-cutané, sérum rectal sont administrés, ainsi que de l'eau bicarbonatée. Toni-cardiaques et adrénaline furent également institués.

C'est alors que, le 16 août, à 22 heures, l'amélioration apparaît; le malade a reçu 1.060 unités d'insuline pendant le nyctémère.

Le 17 août, l'amélioration se poursuit. On dut pourtant continuer l'injection d'insuline toutes les heures, jusqu'à 6 heures du soir. A 7 heures, les urines ne contiennent plus de sucre, et le Gerhardts est négatif.

La glycémie est à 1 gr. 49.

La R. A., toujours très élevée, à 94.

Le malade est conscient, mais conserve une certaine torpeur. La respiration est normale.

Les urines, examinées toutes les deux heures, sont toujours aglycosuriques. Elles ne contiennent pas de corps cétoniques.

Le 19 août, l'amélioration clinique se précise. Le malade peut soutenir une conversation, est parfaitement conscient.

Dès lors, le malade reçoit quatre injections quotidiennes (4 fois 40 unités), et le régime précédent est rétabli.

La glycémie est aux environs de 2 grammes.

La R. A. s'élève progressivement à 39 grammes par litre.

C'est à partir de ce moment que la maladie entre dans une nouvelle phase; le sujet est sensibilisé à l'insuline.

Il est possible de réduire l'état diabétique avec des doses d'insuline inférieures à celles qui avaient été utilisées pendant la première phase du traitement, et qui, à ce moment, s'étaient montrées sans action. La richesse du régime en glucides reste par ailleurs toujours identique.

Du 24 août au 4 septembre, 200 unités sont injectées quotidiennement en quatre fois. Puis l'insuline est augmentée progressivement et atteint 225 unités. Elle sera maintenue à ce chiffre jusqu'à la fin de janvier 1937.

La glycosurie baisse peu à peu. Elle disparaît le 15 janvier.

La glycémie oscille entre 2 gr. 52 et 1 gr. 97.

Quelques légers malaises insuliniques apparaissent de temps en temps. Ils sont discrets et de courte durée, à type de crise sudorale et de sensation de faim impérieuse.

Avec des doses inférieures aux doses antérieures, nous obtenons donc un retour de la glycémie et de l'état urinaire à la normale. Mais la disparition complète de la glycosurie ne peut être maintenue qu'avec des malaises si accentués que le malade se refuse à continuer ces doses.

Il faut donc les diminuer progressivement et ne pas dépasser 145 unités. Le sucre urinaire et l'hyperglycémie réapparaissent, mais à un taux très inférieur à celui qui existait à la première époque (20 grammes, 15 grammes, 9 gr. 50).

L'amélioration clinique va de pair avec celle des troubles humoraux; le poids de 64 kilogrammes remonte à 72 k. 600.

Le malade retrouve sa gaiété, et il peut reprendre ses occupations.

Par contre, la pigmentation a diminué, mais le foie garde ses dimensions primitives.

Telle est l'évolution très intéressante de cet état diabétique. Il y a eu *diabète consomptif avec insulino-résistance pendant plus d'un an*.

Après une phase de traitement particulier, en l'espèce la radiothérapie hypophysaire, le malade voit, à la suite d'injections quotidiennes de 200 unités d'insuline, son état s'améliorer. Le sucre disparaît des urines; la glycémie tombe à 1 gr. 22. Il présente même des phénomènes d'intolérance obligeant à baisser les doses d'insulines.

On ne peut réduire complètement d'une façon durable ni l'hyperglycémie ni la glycosurie. Il existe une instabilité insulinienne d'un jour à l'autre. Cependant, l'on note une transformation générale dans l'état du malade, allant de pair avec les résultats humoraux.

La première phase est d'une durée de 10 mois, la seconde de 8 mois. Ces deux phases sont séparées par l'*irradiation de l'hypophyse*.

Il y a eu insulino-résistance indiscutable; l'insulino-sensibilité est également indéniable.

L'action de la radiothérapie semble évidente. Mais on peut se demander si ce n'est pas elle qui a favorisé le coma. En effet, on sait que les rayons X ont sur l'hypophyse une double action: soit *excitatrice*, soit *modératrice* de sa sécrétion.

On peut admettre qu'elle a provoqué au début un hyperpituitarisme. Pendant cette phase, la glande sécrète en abondance ses hormones contra-insuline diabétogène, et excitatrices des glandes thyroïde et surrénales; d'où aggravation de l'état diabétique. Ainsi s'expliquerait la poussée importante de glycosurie et le coma apparaissant quelques jours après la vingtième séance de radiothérapie.

Dans une phase seconde, les rayons ont amené une hyposécrétion hypophysaire durable, d'où une véritable transformation de l'état diabétique, et l'état d'insulino-sensibilité.

2° Nous rapporterons plus rapidement d'autres obser-

vations de diabète insulino-résistant plus ou moins cliniquement isolé.

M. Merle (de Clermont-Ferrand), le 11 juin 1933, rapporte à la Société médicale des hôpitaux le cas d'une malade diabétique réagissant plus ou moins bien à l'insuline. On constate que chaque époque menstruelle correspond à une poussée de glycosurie. Ce fait permet de soupçonner l'intervention d'un facteur endocrinien antagoniste de l'action de l'insuline. Des *irradiations hypophysaires* ont amené des résultats « remarquables, immédiats et persistants ».

MM. Piéri et Saradon, le 22 novembre 1933, présentent une observation de *diabète juvénile insulino-résistant* amélioré nettement par la radiothérapie hypophysaire. Il s'agissait d'un diabète grave chez un sujet de 22 ans. L'insuline est sans effet. On tente des irradiations hypophysaires. Les résultats sont rapides.

B. — *Diabète associé à un syndrome d'acromégalie*

1° F. Rathery a présenté, lors d'une leçon clinique à l'hôpital de la Pitié, en 1937, le cas d'une malade *diabétique* et *acromégale* chez laquelle l'insuline s'est révélée inefficace.

Mme L..., âgée de 31 ans, entre en octobre 1936 dans le service de M. Rathery, envoyée par M. le professeur Clovis Vincent.

Elle est acromégale depuis 1924. A la suite d'un accouchement, la malade demeure fatiguée; elle maigrit, elle commence à présenter des troubles oculaires caractérisés par une baisse progressive de l'acuité visuelle.

Ce n'est, à proprement parler, qu'en 1934 que vont apparaître des troubles extrêmement pénibles, qui ne feront par la suite que progresser. La malade accuse des céphalées frontales droites et temporales irradiant en arrière jusqu'à l'occiput; elles sont rebelles à toutes thérapeutiques. Bientôt apparaissent des déformations caractéristiques du faciès, des extrémités, rendant le diagnostic d'acromégalie évident.

Les règles ne sont pas revenues depuis la dernière grossesse; cependant, les seins continuent encore à donner du lait, bien que le dernier enfant soit sevré depuis trois ans.

La selle turcique apparaît, à la radiographie, presque normale.

L'examen oculaire révèle une baisse de l'acuité visuelle (3/10 à droite, 3/10 à gauche).

Enfin, on décèle un diabète en 1934. Il existe une forte glycosurie avec polyurie à 8 litres.

La glycémie oscille entre 2 gr. 21, 2 gr. 66, 3 gr. 50.

Le 3 octobre, malgré un régime restreint en glucides et 40 unités d'insuline, le sucre est à 131 grammes par vingt-quatre heures.

Malgré un régime sévère et trois fois 30 injections d'insuline, on ne peut faire disparaître d'une façon durable le sucre et l'acide diacétique des urines.

Un traitement *radiothérapique* est institué par M. Delherm, et ses collaborateurs pratiquent seize séances sur trois champs : temporal droit, temporal gauche et frontal.

On revoit la malade trois mois après : pas plus au point de vue clinique qu'au point humoral, l'effet désiré ne semble avoir été obtenu.

Céphalée et signes d'acromégalie persistent sans modifications.

La glycosurie est de 120 grammes.

Les urines contiennent 3 gr. 78 d'acétone et d'acide diacétique.

La glycémie est à 3 gr. 96.

On injecte 90 unités d'insuline, réparties en trois fois. La glycosurie demeure à 53 et 48 grammes. La glycémie est à 4 gr. 02.

On recommence une nouvelle série de *radiothérapie* le 21 janvier. Mais on doit rapidement la cesser, devant l'aggravation des troubles oculaires.

En résumé, nous avons pu noter l'*inefficacité de l'insuline*, l'*échec de la radiothérapie*.

M. Clovis Vincent estime qu'une intervention chirurgicale est indispensable. Il opère la malade le 17 mars et constate l'existence d'une tumeur hypophysaire dont il pratique l'ablation. Il semble que cet acte opératoire ait amélioré, partiellement tout au moins, les troubles du métabolisme glucidique. Mais cet effet n'a pas été immédiat. En 1938, avec un régime sévère et deux fois 40 unités d'insuline, la glycosurie aurait disparu presque complètement.

Cette observation montre l'existence d'une insulino-résistance relevant, semble-t-il, d'une origine hypophysaire. Sans doute la radiothérapie s'est révélée inefficace, mais l'ablation de l'adénome a amélioré l'état diabétique.

2° MM. Carnot et Caroli, le 18 juin 1937, ont présenté à la Société médicale des hôpitaux une observation avec examen anatomique qui prouve l'existence de troubles hypophysaires certains chez un diabétique insulino-résistant. Nous en rappellerons rapidement l'histoire.

M. Coor..., âgé de 42 ans, est soigné depuis trois ans pour une cirrhose bronzée avec syndrome pluri-glandulaire, sans diabète.

En octobre 1936, le malade présente un amaigrissement de 5 kilos, avec polydypsie et polyurie.

L'examen des urines montre une glycosurie à 19 grammes par litre.

La glycémie est à 3 gr. 20.

Le malade est mis au régime de 300 grammes de pommes de terre, 200 grammes de pain et 80 unités d'insuline en trois injections par jour. La glycosurie oscille entre 19 et 29 grammes.

On augmente la dose d'insuline jusqu'à 100, 200 unités réparties en trois injections de doses égales.

La glycosurie baisse de 3 grammes. Mais des malaises hypoglycémiques ne tardent à apparaître.

Il faut ramener à 100 unités d'insuline, avec répartition suivante : 30 unités le matin, 20 à midi, 40 le soir.

L'état général s'améliore considérablement, permettant au malade de sortir de l'hôpital.

Mais, le 26 janvier 1937, ce dernier est amené d'urgence dans un coma complet. Dans une tentative de suicide, il avait suspendu volontairement ses injections d'insuline.

Malgré des doses d'insuline de 160 à 300 unités, le malade meurt au septième jour du traitement.

L'examen nécropsique révèle une augmentation de volume très importante de l'hypophyse, atteignant le poids de 1 gr. 50.

L'examen histologique a montré une hyperéosinophilie cellulaire diffuse, une surcharge discrète d'éléments pigmentaires.

La double constatation clinique et anatomique d'une hyperplasie cellulaire de l'hypophyse, chez un diabétique insulino-résistant, est particulièrement intéressante par sa rareté. Cette observation apporte un argument de grande valeur dans la pathogénie si complexe des diabètes insulino-résistants, en mettant en lumière, par des faits cliniques, le rôle probable joué dans le diabète humain par un dysfonctionnement hypophysaire.

3° M. Delherm et ses collaborateurs, le 15 novembre 1937, dans *Le Monde médical*, rapportent l'observation d'un diabétique de 43 ans traité plus ou moins bien depuis dix ans et qui en 1936, présente des signes évidents d'acromégalie. L'insulinothérapie ne peut réduire le diabète. Du 27 juin au 5 août 1936, des irradiations sont pratiquées. A la suite de ce traitement, l'insuline devient efficace.

C. — *Diabète d'origine hypophysaire
sans insulino-résistance*

Dans un autre ordre d'idées, nous voudrions signaler deux observations prouvant l'*origine hypophysaire de certains diabètes*, sans qu'il y ait eu, dans ces cas, d'insulino-résistance.

Dans l'un, la radiothérapie a amélioré le diabète, bien qu'il n'y ait pas eu d'essais antérieurs d'insulinothérapie.

Dans l'autre, la poussée diabétique grave, survenue après une intervention chirurgicale, nous paraît purement d'origine hypophysaire. L'insuline a fait rétrocéder cette poussée.

1° MM. Rathery et Froment, le 22 juillet 1938, ont rapporté à la Société médicale des hôpitaux l'histoire d'une malade *diabétique et acromégale* chez laquelle on a pratiqué avec succès des *irradiations hypophysaires*.

Mme Lap..., âgée de 64 ans, vient à la consultation de la Pitié le 18 février 1937, présentant un double syndrome d'*acromégalie* et de *diabète* remontant à plusieurs années. Un prurit vulvaire très important l'a inquiétée et l'a décidée à venir consulter.

Le *syndrome d'acromégalie* est le premier en date. Il est apparu progressivement vers l'âge de 45 ans, c'est-à-dire il y a vingt ans. Actuellement, il est absolument typique, et nous n'insisterons pas sur la richesse des symptômes qu'on pourrait retrouver chez elle. Cependant, il est intéressant de noter l'absence complète de la céphalée bi-temporale classique des acromégales. Il n'existe aucun trouble oculaire. Le champ visuel est d'étendue normale pour le blanc et les couleurs. Il n'y a pas d'hémianopsie bitemporale. Le fond d'œil est normal. Seul l'examen oculaire révèle une opacité cristallienne peu prononcée de l'œil gauche.

La radiographie du crâne et de la face montre des modifications du squelette crânien et facial, en rapport avec le processus acromégalique lui-même. Il existe un agrandissement très important de la selle turcique, dont les dimensions atteignent celles d'un petit pois. Ses parois sont épaissies; les clinoides sont longues et épaisses.

Par ailleurs, l'examen est entièrement négatif.

Le diabète est d'apparition beaucoup plus récente. C'est en juin 1934 que se révèlent les premiers symptômes annonciateurs: asthénie, amaigrissement et polyurie. En août, l'examen d'urines, pratique pour la première fois, décèle une forte glycosurie sans acétonurie.

Un régime est prescrit. Il est assez mal suivi, et de façon très irrégulière.

Lors du premier examen dans le service, le 18 février 1937, avec un régime riche en glucides, on trouve:

Une glycémie à 2 gr. 85; une glycosurie, par litre à 68 gr. 6, par vingt-quatre heures à 205 grammes.

Les réactions de Deniges et de Gerhardts sont négatives.

Le 22 février, on institue un régime, cette fois correctement suivi, de 200 grammes de lait, 100 grammes de pommes de terre et 80 grammes de pain.

Le 20 avril, la glycosurie est à 48 grammes par litre, à 36 grammes par vingt-quatre heures.

Le 15 mai, la glycémie est à 3 gr. 85; la glycosurie à 13 grammes par litre, à 39 gr. 9 par vingt-quatre heures.

On décide d'instituer un traitement *radiothérapique hypophysaire*, sans modifier le régime. Le malade reçoit, du 9 juin au 31 juillet, vingt-quatre séances de roentgenthérapie sur les régions frontales et malaires. La dose globale reçue est de 2.400 R.

Sous l'influence du traitement, nous assistons à la diminution progressive de la glycosurie, puis à sa disparition. On note également une chute légère de l'hyperglycémie, mais non pas le retour du taux glycémique à la normale.

Cette amélioration se maintient par la suite. Mais le diabète n'est pas guéri, car, avec une alimentation suffisamment riche en glucides, le sucre apparaît.

2° Nous avons pu observer, cette année, dans le service de M. Rathery, avec M. Froment, un malade acromégale chez lequel une poussée diabétique importante mais transitoire est apparue à la suite d'une intervention sur l'hypophyse.

M. Rost..., âgé de 39 ans, s'est présenté à la consultation de la Pitié, le 18 juin 1938, porteur d'un diabète d'apparition récente, survenu dans les jours qui ont suivi l'ablation d'un adénome hypophysaire pratiqué par M. Clovis Vincent le 22 mars 1938. Nous distinguerons, dans cette histoire, trois phases successives.

Première période. — Le malade était très bien portant jusqu'en 1928. C'est à cette période que sont apparus pour la première fois des troubles évoquant l'apparition d'un *syndrome d'acromégalie*. Le malade constate l'augmentation de volume de ses extrémités. Le nez s'est épaissi. La tête augmente de volume. En même temps est apparue une céphalée importante à type d'hémicranie gauche à prédominance frontale.

Cet état évolue progressivement jusqu'en 1934; c'est alors qu'apparaissent des troubles oculaires : baisse de l'acuité visuelle, sensation de voile opaque devant les yeux, hémianopsie temporale gauche. Ces manifestations persistent malgré l'institution de séances de *radiothérapie pénétrante*.

En mars 1938, le malade entre dans le service de M. Clovis Vincent. Les examens d'urines pratiqués avant l'intervention ne révèlent ni sucre ni albumine. Il n'existe pas d'acétonurie.

La recherche de la glycémie n'a pas été effectuée.

Le 22 mars, le malade est opéré.

Deuxième période. — Les suites opératoires sont absolument normales. Les troubles oculaires s'améliorent pro-

gressivement; le champ visuel s'élargit. Petit à petit, la vue redevient presque normale. La céphalée disparaît. Les troubles morphologiques s'amendent. Le malade peut reprendre le métier qu'il exerçait antérieurement.

Les résultats thérapeutiques seraient donc excellents, si l'on ne voyant *s'installer progressivement un diabète*. C'est l'étude de ce diabète qui nous intéressera maintenant particulièrement.

Dans les quelques jours qui suivent l'opération, apparaît une polydypsie intense et persistante d'emblée à 3 et 4 litres par jour. La langue est sèche et empâtée. Les urines sont claires et abondantes.

Nous examinons le malade, le 23 mai 1938, alors qu'il ne suivait aucun régime. Il présente :

Une polyurie à 8 litres; une glycosurie à 59 gr. 41 par litre, 472 gr. 80 par vingt-quatre heures.

Acétone et acide diacétique : par litre, 0,04; par vingt-quatre heures, 0,32.

Acide beta-oxybutyrique : par litre, 0,08; par vingt-quatre heures, 0,66.

Nous le soumettons à un régime riche en hydrates de carbone, comprenant 500 grammes de pain, 250 grammes de fraises, ou équivalents. Ce régime restera identique pendant toute la durée de l'observation.

Le 28 juin, le résultat de l'analyse donne :

Glycémie : 3 gr. 76.

Urée : 0,25.

Glycosurie : par litre, 41,40; par vingt-quatre heures, 205,6.

Acétone et acide diacétique : par litre, 0,05; par vingt-quatre heures, 0,23.

Acide bêta-oxybutyrique : par litre, 1,63; par vingt-quatre heures, 4,13.

On commence un traitement insulinique le 28 mai, en pratiquant 20 unités matin et soir, et en répartissant les glucides au cours de ces deux repas.

On augmente progressivement l'insuline, et, le 12 juillet, on fait 40 unités d'insuline matin et soir, soit 80 unités d'insuline par jour.

De nouveaux examens montrent :

Une polyurie à 2.600;

Une glycosurie à 27 grammes par litre, 72 grammes par vingt-quatre heures.

Les réactions de Deniges et de Gerhardt sont négatives. Il n'y a pas de corps cétoniques dans les urines.

La dose d'insuline quotidienne est portée progressivement à 60 unités d'insuline matin et soir, soit 120 unités par jour.

Le 25 juillet, le malade présente :

Une polyurie à 3.000.

Glycosurie à 36,15 par litre, 78,45 par vingt-quatre heures.

La glycémie est à 2 gr. 93.

Le 9 août, on fait au malade 65 unités d'insuline le matin, et 60 le soir; *les résultats sont excellents.*

La polyurie est moins importante, à 1.500.

La glycosurie est abaissée à 12,45 par litre, 18,67 par vingt-quatre heures.

Le malade ne revient à la consultation que le 25 novembre. Il accuse un excellent état général. Cependant, il a présenté quelques petits malaises le matin, plusieurs fois par semaine. Ces troubles insuliniques se sont vu rétro-céder par un élargissement progressif du régime.

L'analyse pratiquée dans le service, le 25 novembre, montre *l'absence de glycosurie sur les urines de vingt-quatre heures.*

On diminue l'insuline, et on ne donne plus que 40 et 40 unités, et on demande au malade de suivre le régime antérieurement prescrit.

Le 11 décembre, la glycémie est à 1 gr. 34, la glycosurie à zéro.

Deniges et Gerhardt sont négatifs.

On réduit à nouveau l'insuline, à 20 et 20, puis à 10 et 10 unités, puis l'insuline est complètement suspendue fin février 1939.

Troisième période. — De fin février 1939 au 5 avril 1939, le malade a été examiné à plusieurs reprises. Les urines sont toujours aglycosuriques. Le régime est progressivement élargi par le malade. Il devient bientôt un régime mixte normal.

Le 5 avril 1939, la glycémie est de 1 gr. 20.

En résumé, nous voyons, chez ce malade, *acromégale* avec troubles oculaires très prononcés et non améliorés par

la radiothérapie profonde, la nécessité de l'intervention chirurgicale.

Cet acte chirurgical a amené la disparition des troubles oculaires et de la céphalée. Mais, et c'est là un point sur lequel nous insistons, *un diabète très important apparaît après l'intervention*. L'institution d'insuline est obligatoire. Cette poussée de diabète, bien que très importante, ne sera que transitoire ; et le malade peut reprendre un régime mixte normal, sans présenter de sucre dans les urines, et avec une glycémie normale.

On peut penser que, au cours de l'ablation de l'adénome, une hémorragie dans la portion restante de la glande a créé une excitation cellulaire entraînant le diabète. Cette lésion hémorragique s'est améliorée, puis disparaît en même temps que le syndrome diabétique s'améliore.

Cette observation nous permet de conclure que, si l'hyperfonctionnement hypophysaire peut créer l'insulino-résistance, il ne s'agit pas là d'un fait constant.

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS SUCCINCTES SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE HYPOPHYSAIRE.. DONNÉES EXPÉRIMENTALES

— Nous rappellerons rapidement ici l'action des extraits hypophysaires et les effets de l'hypophysectomie sur le métabolisme glucidique chez l'animal.

I. — NOTIONS EXPÉRIMENTALES

A. — *Injections d'extraits hypophysaires*

L'action hyperglycémiant de l'extrait d'anté-hypophyse est reconnue par de nombreux auteurs : Evans, Houssay, Biasotti, et leurs collaborateurs (1932), Anselmino et Hoffmann (1933).

Young; Houssay, Biasotti et Rietti; Louis Hédon et Loubatières injectent chez le chien un extrait alcalin de lobe antérieur d'hypophyse, dans la cavité péritonéale, pendant plusieurs jours consécutifs. Ils obtiennent des signes analogues à ceux que provoque la pancréatectomie : hyperglycémie, glycosurie, acétonurie et dénutrition. Ces symptômes seraient dus à la présence, dans l'extrait ainsi préparé, d'une substance, « d'un principe diabétogène », comme nous le verrons par la suite.

Il semble toutefois que le lobe antérieur ne soit pas le seul capable d'avoir une action sur la glycémie. Borchard, Cushing, Zunz et La Barre, Achard, Ribot et Binet, Claude et Baudouin, ont montré que « l'extrait postérieur » peut déterminer lui aussi une hyperglycémie. Cahane obtient de l'hypoglycémie par injection d'extrait postérieur chez le rat. Cornil et Paillas estiment que le lobe postérieur abaisse la diurèse et la glycosurie du diabétique, mais élève sa glycémie.

B. — Ablation de l'hypophyse

L'ablation de l'hypophyse, pratiquée par Cushing, Houssay et ses collaborateurs, L. Kepinov, a permis de mettre en valeur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone.

1° L'ablation de l'hypophyse détermine de l'hypoglycémie et une augmentation certaine de la sensibilité vis-à-vis de l'insuline : l'animal se montre beaucoup plus résistant si l'hypophysectomie est pratiquée après extirpation des glandes thyroïde et parathyroïdes dans un temps préalable.

2° L'ablation de l'hypophyse d'un chien rendu antérieurement diabétique par l'extirpation de son pancréas, fait apparaître une atténuation du diabète. Ces phénomènes, extrêmement curieux, ont été étudiés spécialement par Houssay et Biasotti, de Buenos-Ayres; ces derniers ont pratiqué une dépancréatation totale chez des chiens hypophysectomisés. Il en résulte une glycosurie moindre que celle du chien atteint de diabète pancréatique pur. L'hyperglycémie est moindre; elle manque parfois. Si on soumet l'animal au jeûne, on peut, dans certains cas, enregistrer une crise d'hypoglycémie. Si, lorsque l'hyperglycémie n'est pas élevée, on injecte du glucose à de tels animaux, on note une utilisation du sucre, avec élévation du quotient respiratoire. Il y aurait donc combustion du sucre, malgré l'absence simultanée du pancréas et de l'hypophyse.

3° Enfin, l'ablation simultanée du pancréas et du lobe antérieur de l'hypophyse ne détermine pas de diabète; mais si, à un animal sans pancréas et sans hypophyse, on implante secondairement un lobe antérieur d'hypophyse, on fait apparaître secondairement un diabète. Cette expérience classique a été pratiquée par Houssay. Elle a été vérifiée également par Houssay et ses collaborateurs, chez le crapaud et le serpent. Elle a été faite par Goetz, Cushing et Jacobson chez le chien, par Oscar Orias chez le poisson chien.

Toutes ces expériences démontrent bien l'intervention de l'hypophyse sur la glycorégulation.

Le mode d'action de l'hypophyse est lui-même très discuté.

Les travaux de Roussy, Camus, Legrand et Gournay,

puis de Houssay, Breiner, etc., avaient montré l'existence au niveau de la région du troisième ventricule de noyaux intervenant sur le métabolisme glucidique. Les travaux de Rémy Colin (de Nancy), ceux plus anciens de Roussy et Mossinger, montrent que l'hormone hypophysaire peut agir électivement sur ces centres, en sorte qu'on peut imaginer un mode particulier d'action de l'hypophyse sur le métabolisme glucidique par l'intermédiaire de ses noyaux.

II. — DÉDUCTIONS PATHOGÉNIQUES

On a longtemps cherché par quel mécanisme l'hypophyse jouait un rôle dans la glycorégulation.

Il apparaît bien aujourd'hui que ce sont surtout les hormones du lobe antérieur qui agissent sur le métabolisme des glucides. Par quel mécanisme ? C'est là un point qui n'est pas encore complètement éclairci. D'ailleurs, il semble bien que ce lobe antérieur ne soit pas seul en cause; il faut également accorder un certain rôle à l'hormone postérieure et à l'intermédiine.

Pour certains, l'insuline agit sur la combustion du glucose, et l'extrait hypophysaire règle la production du glucose dans l'organisme, soit isolément, soit conjointement avec l'adrénaline.

L'organisme assurerait sa régulation glycémique en utilisant l'antagonisme entre deux systèmes hormonaux, le pancréas d'une part, l'hypophyse et les surrénales d'autre part : la sécrétion de l'insuline, réglée en partie par le taux du sucre sanguin, tendrait à diminuer la glycémie; la sécrétion simultanée de l'hypophyse et des surrénales, partiellement aussi sous la dépendance de la concentration du sang en glucose, tendrait à faire remonter la glycémie en libérant les réserves de glycogène.

On peut admettre que, dans le diabète pancréatique expérimental, l'ablation du pancréas entraîne, d'une part, des troubles dans l'utilisation du glucose, et, d'autre part, un état d'hypophyso-hormonémie qui résulte d'un hyperfonctionnement de l'hypophyse; l'hormone hypophysaire sécrétée en excès provoquerait l'hyperglycémie en excitant la production du glucose. Ainsi, il semble bien que l'insuline

est loin d'être la seule hormone intervenant sur la glyco-régulation, et que l'on puisse accorder un rôle important à l'hypophyse.

Les travaux récents, et particulièrement Houssay et ses collaborateurs, ont montré que la glande participe directement au métabolisme des sucres par la sécrétion d'une hormone hyperglycémiante appelée « Hormone diabétogène ».

Cette hormone, non ultra-filtrable, est soluble dans l'eau et l'alcool dilués. Injectée tous les jours à l'animal, elle provoque, au bout de quarante-huit heures, un *diabète insulino-résistant* à type consomptif avec acido-cétose. Ce diabète n'est pas définitif : même si on continue les injections d'extrait hypophysaire, il s'atténue et disparaît au bout d'une quinzaine de jours, comme s'il se réalisait un « état anti-hormonal ». Cette « hormone diabétogène » a été retrouvée par Kepinov dans le sang des chiens dépancréatés; elle disparaît par hypophysectomie.

Toutes ces expériences montrent un antagonisme entre l'hypophyse et le pancréas. Cet antagonisme trouve encore sa confirmation dans les études histologiques. Binet, Vernes, Messimy ont pu constater, après pancréatectomie, des figures de suractivité de lobe antérieur de l'hypophyse; suractivité marquée dans la prédominance des cellules éosinophiles, et la présence, dans ces dernières, d'abondants grains sidérophiles et de nombreuses mitochondries.

Les relations qui unissent l'hypophyse et le pancréas sont toutefois extrêmement complexes. Car, à côté de l'hormone diabétogène antagoniste du pancréas, Anselmino et Hoffmann ont pu décrire une pancréatico-stimuline excitant la sécrétion insulinienne. Dans les conditions ordinaires, l'effet de cette pancréatico-stimuline est compensée, et au delà, par celui de l'hormone diabétogène, puisque l'effet résultant des injections d'extrait hypophysaire est une hyperglycémie.

Les différents travaux que nous venons de rappeler jettent une certaine lumière sur le mécanisme de l'insulino-résistance observée chez l'homme au cours de certains diabètes.

Nous avons déjà rappelé la complexité de la pathogénie du diabète humain.

On doit distinguer, en effet :

1° Des diabètes par insuffisance de sécrétion : le type est le diabète pancréatique par insuffisance d'insuline.

2° Des diabètes relevant d'une hypersécrétion hormonale. Il faut ranger parmi ceux-ci le diabète hypophysaire, le diabète surrénalien, le diabète thyroïdien.

On s'expliquerait donc fort bien à priori que le diabète dit hypophysaire résultant d'un excès de sécrétion hormonale puisse être amélioré par un traitement réduisant cette sécrétion.

Lorsque celui-ci relève d'une *insuffisance pancréatique* pure et primitive, on conçoit qu'il obéisse facilement aux injections d'insuline : celles-ci remplacent la sécrétion déficiente du pancréas interne ; il ne rencontre dans l'organisme aucune substance susceptible de contrarier son action.

Mais si le diabète relève d'une hyperactivité initiale hypophysaire, l'hyperglycémie et les troubles du métabolisme hydrocarboné qui l'accompagnent sont le fait, non plus d'un déficit insulinién, mais d'une action antagoniste inhibant l'effet d'une insuline sécrétée en quantité normale. On conçoit dès lors que l'insuline artificiellement injectée, comme l'insuline physiologique, soit sans action, et que, de ce fait, le diabète paraisse insulino-résistant.

La radiothérapie de l'hypophyse, en ramenant la sécrétion de cette glande à ses proportions normales, peut supprimer partiellement tout au moins, le frein qui s'oppose à l'action de l'insuline, et faire ainsi disparaître l'insulino-résistance. Les observations que nous avons rapportées dans cette rapide étude viennent, comme nous l'avons vu, à l'appui de cette opinion.

CONCLUSIONS

1° Une série d'arguments cliniques et physiologiques démontrent le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone.

2° Schématiquement, l'hypophyse exerce sur ce métabolisme une action opposée à celle du pancréas interne, et l'on conçoit que l'hyperfonctionnement hypophysaire puisse, au même titre que l'hyperfonctionnement thyroïdien ou surrénalien, réaliser un diabète pathogéniquement différent du diabète par insuffisance pancréatique primitive.

3° Dans ces diabètes d'origine hypophysaire, l'action d'un apport artificiel d'insuline est forcément moins efficace que dans le diabète d'origine pancréatique. Il est logique, en présence d'un diabète insulino-résistant, de rechercher si cette insulino-résistance ne tient pas, pour une part, à un hyperfonctionnement hypophysaire.

4° Les observations que nous avons rapportées, dans lesquelles l'insulino-résistance céda sous l'influence de la radiothérapie hypophysaire, viennent à l'appui de cette conception.

5° La radiothérapie hypophysaire peut intervenir heureusement, non seulement chez des malades présentant un syndrome d'hyperfonctionnement hypophysaire, mais encore chez des sujets chez lesquels on ne retrouve aucun syndrome hypophysaire.

6° La radiothérapie peut, dans certains cas, améliorer un diabète même non insulino-résistant.

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : Le Président de Thèse,
PASTEUR VALLÉRY-RADOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- K. J. ANSELMINO. — Hypophyse, Kohlehydratstoffwechsel und Diabetes (*Schweiz med. Wochenschr.*, 1061-1065, 6 nov. 1937).
- L. BINET. — Hypophyse et diabète (*Presse médicale*, p. 2000-2002, 12 décembre 1934).
- L. CANNARO. — Insulino-résistance et irradiation hypophysaire (*Il Policlinico sez pratica*, t. 43, n° 24, 15 juin 1936; — *Presse Médicale*, n° 32, 21 avril 1937).
- CARNOT ET CAROLI. — Hyperpituitarisme, acromégalie* et diabète bronzé (*Soc. Méd. Hôp.*, p. 929-935, 18 juin 1937).
- COLLIP. — Facteurs de l'hypophyse diabétogène, thyrotropique, surrénalotropique (*The Journ. of The Amer. Assoc.*, t. 103, n° 10, 9 mars 1935).
- DELHERM. — Irradiation hypophysaire dans le diabète insulino-résistant (*Le Monde médical*, n° 907, 15 novembre 1937).
- HOUSSAY. — Diabète antéro-hypophysaire et fonction endo-pancréatique (Séance du 6 août 1936, *C. R. de la Soc. de biol. de Buenos-Ayres*, t. CXXIII, n° 32, p. 824, 1936).
- KEPINOV. — *Presse médicale*, 7 et 21 octobre 1936.
- MERLE. — Diabète grave insulino-résistant; réduction brusque par irradiation hypo. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 11 janvier 1935, p. 35-39).
- PAYET ET DANES. — Malades hypophysaires (Masson, 1937).
- PIÉRI ET SARADON. — Diabète grave insulino-résistant (*Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 22 novembre 1935, p. 1579-1583).
- RATHERY ET FROMENT. — Insulino-résistance prolongée et radiothérapie hypo. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 juin 1937, p. 864-865; — *Annales de méd.*, n° 2, t. 42, juillet 1937).
- RATHERY. — Diabète et acromégalie (*Leçons cliniques*, Baillière, 1937).
- RATHERY ET FROMENT. — Diabète et acromégalie (*Soc. Méd. Hôp.*, 1938, p. 1425).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	1
HISTORIQUE.	3
CHAPITRE PREMIER. — L'insulino-résistance dans le traitement du diabète.	4
CHAPITRE II. — Action de la radiothérapie dans certains cas d'insulino-résistance.	8
<i>Observations cliniques.</i>	8
A. — Diabète cliniquement isolé.	8
B. — Diabète et acromégalie.	14
C. — Diabète d'origine hypophysaire sans insulino-résistance.	17
CHAPITRE III. — Considérations succinctes sur la pathogénie du diabète hypophysaire. Données expérimentales.	23
I. — <i>Notions expérimentales.</i>	23
A. — Injections d'extraits hypophysaires.	23
B. — Ablation de l'hypophyse.	24
II. — <i>Déductions pathogéniques.</i>	25
CONCLUSIONS.	28
BIBLIOGRAPHIE.	29

